

Carboxamide derivatives of glycopeptides.

Patent Number: EP0301785, A3
Publication date: 1989-02-01
Inventor(s): SITRIN ROBERT DAVID
Applicant(s): SMITHKLINE BECKMAN CORP (US)
Requested Patent: JP1050900
Application Number: EP19880306808 19880725
Priority Number(s): US19870080025 19870731
IPC Classification: A61K37/02; C07K9/00
EC Classification: C07K9/00F2
Equivalents: AU2022288, US4882313, ZA8805483
Cited patent(s): EP0218416; EP0211490; EP0218099

Abstract

Carboxamide derivatives of the Ardin and CWI-271 glycopeptide antibiotics and their salts are useful for treating or preventing infection in an animal by gram-positive bacteria and also increase feed-utilization efficiency, promote growth in domestic animals and increase propionate production in lactating ruminants.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑫ 公開特許公報 (A) 昭64-50900

⑬ Int. Cl.

C 07 K 9/00
 A 23 K 1/17
 A 61 K 37/02
 C 07 K 1/06
 // C 07 K 7/64
 // C 07 K 99:00

識別記号

ADZ

厅内整理番号

8318-4H
 K-6754-2B
 8615-4C

⑭ 公開 昭和64年(1989)2月27日

8318-4H

審査請求 未請求 請求項の数 12 (全12頁)

⑮ 発明の名称 グリコペプチドのカルボキサミド誘導体

⑯ 特願 昭63-191985

⑰ 出願 昭63(1988)7月28日

優先権主張 ⑯ 1987年7月31日 ⑯ 米国(US) ⑯ 080025

⑱ 発明者 ロバート・デイビット・シトリン アメリカ合衆国ペンシルベニア州19444、ラファイエット・ヒルズ、エマーソン・ドライブ 237番

⑲ 出願人 スミスクライン・ペックマン・コーポレイション アメリカ合衆国ペンシルベニア州19103、フィラデルフィア、ワン・フランクリン・プラザ(番地の表示なし)

⑳ 代理人 弁理士 青山 葦 外1名

明細書

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

1. 発明の名称

グリコペプチドのカルボキサミド誘導体

(2) Xがアルダシンアグリコン、アルダシンマ

2. 特許請求の範囲

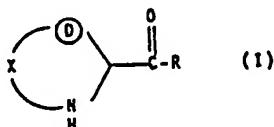
(1)式(1):

ンノシリアグリコン、アルダシンA、AAJ-2

71C1、AAJ-271C1から選択されるグリ

コペプチド抗生物質の残部である前記第(1)項の

化合物。



[XはAAJ-271またはアルダシングリコペプチド抗生物質の残部またはその加水分解生成物、N-アシルまたはグリコシリ化誘導体、OはグリコペプチドのD環、RはNH(CH₂)_nY、Yは

R'またはOH、R'およびR'は独立して水素または炭素数1~3のアルキル、nは0~6を意味し、および該グリコペプチド抗生物質に結合しているいずれの糖の遊離カルボキシル基も前記Rにより置換されるうる]

(3) RがNH₂、NH(CH₂)₂OH、NH(CH₂)₂NH₂、NH(CH₂)₂NHCH₃、NH(CH₂)₂N(CH₂)₂、NH(CH₂)₂NH₂またはNH₂NH₂である前記第(1)項または第(2)項の

化合物。

(4) RがNH(CH₂)₂NH₂、NH(CH₂)₂OH、NH(CH₂)₂N(CH₂)₂またはNH(CH₂)₂NHCH₃からなる群から選択される前記第(3)

項の化合物。

(5) アルダシンアグリコン-(2-アミノエチ

ルアミド)、アルダシンアグリコン-(2-ヒドロ

キエチルアミド)、アルダシンアグリコン-(2

-N,N-ジメチルアミノエチルアミド)またはア

ルダシンアグリコン-(2-N-メチルアミノエ

R'またはOH、R'およびR'は独立して水

素または炭素数1~3のアルキル、nは0~6を

意味し、および該グリコペプチド抗生物質に結合

しているいずれの糖の遊離カルボキシル基も前記

Rにより置換されるうる]

チルアミド)である前記第(4)項の化合物。

(6)アルダシンアグリコンアミド、アルダシンアグリコン-(6-アミノヘキシルアミド)、アルダシンA-ジアミド、アルダシンA-ジヒドラジド、アルダシンA-ジー-(2-ヒドロキシルエチルアミド)、アルダシンA-ジー-(2-アミノエチルアミド)、アルダシンマンノシルアグリコンアミド、アルダシンマンノシルアグリコン-(2-アミノエチルアミド)、AAJ-271C、ジアミド、AAJ-271C、ジアミドからなる群から選択される前記第(1)項の化合物。

(7)医薬として用いる前記第(1)~(6)項のいずれか1つの化合物。

(8)前記第(1)~(6)項のいずれか1つの化合物および医薬上許容される組体からなることを特徴とする医薬組成物。

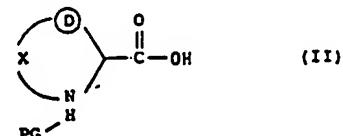
(9)前記第(1)~(6)項のいずれか1つの化合物またはその医薬上許容される塩および標準飼料配合物からなることを特許とする飼料組成物。

(10)前記第(1)~(9)項のいずれか1つの化合

物または組成物またはそのいずれもの混合物を動物に経口投与することを特徴とする動物の飼料利用増大方法。

(11)前記第(1)~(9)項のいずれか1つの化合物または組成物またはそのいずれもの混合物を反芻動物に経口投与することを特徴とする乳分泌反芻動物の乳生産向上方法。

(12)適当な結合剤の存在下に式(II):



[式中、Xおよび①は前記第(1)項と同意義、およびPGは医薬保護基を意味する]で示される抗生物質と式: $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{Y}$ (nおよびYは前記第(1)項と同意義)のアミンを反応し、ついで、該医薬保護基を除去し、所望により、その医薬上許容される塩を形成することを特徴とする前記第(1)項の式(II)の化合物またはその医薬上許容される塩の製造法。

3. 発明の詳細な説明

発明の分野

本発明は、グリコペプチド抗生物質のカルボキサミド誘導体に関する。

発明の背景

グリコペプチド抗生物質のうちのバルコマイシン/リストセチン類は非晶質、両性で相対的に高分子量の強い左旋性化合物である。構造的に、それらは、フェノール性アミノ酸および、通常、1またはそれ以上の周辺炭水化物残基を有するペプタベプチドアグリコンコアからなる。ウイリアムズら、トビックス・イン・アンチバイオティック・ケミストリー(Williams et al., Topics in Antibiotic Chemistry), 5巻, 119~158頁参照。この類の公知の構成員としては、パンコマイシン(マッコーミックら(McCormick et al.))、米国特許第3067099号)、リストセチン(フィリップら(Philip et al.))、米国特許第2990329号)、A35512(ミッケルら(Michel et al.))、米国特許第40

83964号)、アボバルシン(クンストマンら(Kunstmann et al.))、米国特許第3338786号およびデボノ(Debono)、米国特許第4322343号)、タイコプラニン(バードンら、ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス(Bardone et al., J. Antibiot.)、31, 170(1978))、アクタプラニン(ラウン(Raun)、米国特許第3816618号)、ボエクら(Boeck et al.))、米国特許第4537715号)、AAD-216(アルダシン(ardacin)(ボビーラ(Bovie et al.))、米国特許第4548974号)、A477(ラウンら(Raun et al.))、米国特許第3928571号)、OA7653(ニシダ(Nishida et al.))、米国特許第4378348号)、AM374(クンストマンら(Kunstmann et al.))、米国特許第3803306号)、K288(ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス(J. Antibiotics)、シリーズ・エー、14巻、141頁(1961)、アクチノイジンとしても知られている)、タイコマイシン(ボ

ルギラ(Borghi et al.)、米国特許第45542018号、マラバーバラ(Malabarba et al.)、ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス(The Journal of Antibiotics)、XXVII巻、9号、988~999頁、バーナ(Barna et al.)、ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス、XXXO11巻、9号、1204~1208頁)、デスパンコサミニルおよびデス(パンコサミニル-0-グリコシル)グリコペプチド(ナガラヤン(Nagarajan)、米国特許第4552701号)、AAJ-271(カーラ(Carr et al.)、同時係属欧洲特許出願第255256号)、A33512B(米国特許第4029769号)、A41030ファクターa~g(米国特許第4537770号)、AAD-609(欧洲特許出願第218416号)およびCW1-785(同時係属欧洲特許出願第255299号)が挙げられる。

該グリコペプチド抗生物質は抗菌活性を示し、あるものはメチシリン耐性株を含むグラム陽性菌

の使用を開示しており、ラウンら(Raun et al.)、米国特許第3928571号は、成長を促進し、かつ、ケトン症を予防および治療するためのアクタプラニン、アボバルシン(A477)、パンコマイシンおよびリストセチンの使用を開示しており、ハミルら(Hamill et al.)、米国特許第3952095号は、成長を促進するためのアクタプラニンの使用を開示しており、イングルら(Ingle et al.)、米国特許第4206203号は、ケトン症を予防および治療するためのアボバルシンの使用を開示している。

新規な改良抗生物質は、特にヒト疾患の治療に常に需要がある。効力の増加、細菌抑制スペクトラムの拡大化、in vivo 効力の増加およびより高い経口吸収、より高い血液または組織濃度、より長いin vivo 半減期およびより有利な排泄の速度または経路および代謝の速度または様式のような改良した製剤特性は、改良抗生物質のいくつかの目標である。

天然におけるそのような新規化合物の探索に加

に対する治療用途を有する。これらの株は、現在、より新しいβ-ラクタマーゼ耐性セファロスボリンを包含するβ-ラクタム抗生物質にて処理できない。これらの病原体による感染は重大な問題である。例えば、本発明の化合物は、ブドウ球菌性心内膜炎、骨髓炎、肺炎、敗血症、柔組織感染、ブドウ球菌性全腸炎およびシーアディフィシル(C. difficile)により生じる抗生物質関連偽膜性全腸炎を治療するために用いられる。それらは、また、股関節部および心臓外科手術に対する予防法、細菌性心内膜炎および血液透析患者のエス・アウレウス(S. aureus)感染に対する予防法に用いられる。

多くのグリコペプチドは、また、動物飼料利用効率を向上させ、それゆえ、動物の成長を促進させ、反芻動物の乳生産を向上させ、かつ、反芻動物のケトン症を治療および予防するのに有用であることが示されている。例えば、レイノルズら(Reynolds et al.)、英国特許第213708A号は、乳生産を向上させるためのアボバルシン

えて、存在する化合物の化学的誘導体が製造されている。初期の方法は、加水分解してIまたはそれ以上の炭水化物残基を除去するものである(例えば、チャンら(Chen et al.)、米国特許第4521355号)。デボノ、米国特許第4497802号に記載されているもう一つの方法は、該グリコペプチド核のアミノ末端をアシル化するものである。

発明の要約

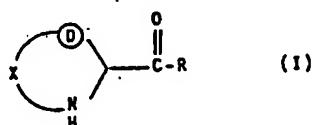
1つの態様において、本発明は、グリコペプチド抗生物質の新規なカルボキサミド誘導体からなる。代表的なこれらの化合物は、アルダシンアグリコン-(2-ヒドロキシエチルアミド)、アルダシンアグリコン-(2-イソブチルカルバモイルエチルアミド)およびアルダシンアグリコン-(2-N-メチルアミノエチルアミド)である。

さらにもう1つの態様において、本発明は、そのような抗生物質からなることを特徴とする抗生物質、そのような抗生物質の投与による動物(ヒトを含む)におけるグラム陽性菌の治療また

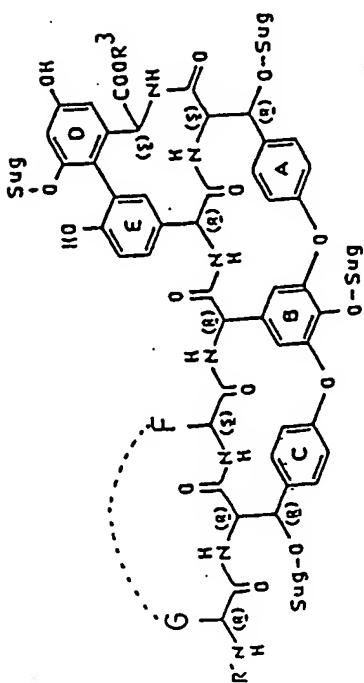
は予防に用いる化合物、食肉用または乳生産用動物のルーメンまたは盲腸中のプロビオネート産生を増加させるためのそのような抗生物質からなることを特徴とする動物飼料組成物、そのような抗生物質を含有する動物飼料プレミックス、そのような抗生物質の投与による食肉用動物の成長速度を向上させる方法、そのような抗生物質の投与による食肉用または乳生産用動物の飼料利用の効率を向上させる方法およびそのような抗生物質の投与による乳分泌反芻動物の乳生産を向上させる方法に関する。

発明の詳説

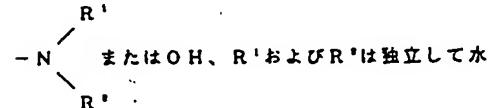
本発明の抗生物質は、パンコマイシン/リストセチン類の他のグリコペプチド抗生物質の化学的に製造したカルボキサミド誘導体である。それらは、式(I):



(II)



[XはAAJ-271またはアルダシングリコペプチド抗生物質の残部またはその加水分解生成物、N-アシルまたはグリコシル化誘導体、OはグリコペプチドのD端、RはNH_nY、Yは



で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

Xは、その類が実質的に、式(II):

[式中、Sugは炭水化物またはH、R'はHまたはMe、CがN-メチルロイシンの側鎖である場合、Fはアスパラギンの側鎖(すなわちパンコマイシン)またはFおよびGは一緒になってジフェニルエーテルフラグメントを構成する(すなわちリストセチンA、アクタプラニンA35512Bおよびタイコプラニン)またはFおよびGはそれぞれ芳香族残基(すなわちアチノイジンおよびアボバルシン)またはFがメチオニンの側鎖である場合、Gは酸素化芳香族残基である(すなわちCW-785グリコペプチド)]

に見られる核構造を有するパンコマイシン/リストセチン類のAAJ-271またはアルダシングリコペプチド抗生物質の残部またはその化学的誘導体でありうる。

該パンコマイシン/リストセチン類のグリコペプチド抗生物質の例としては、パンコマイシン、リストセチン、アクタプラニン、A35512B、タイコプラニン、AAJ-271グリコペプチド、A41030ファクターa、b、c、d、e、f、g、

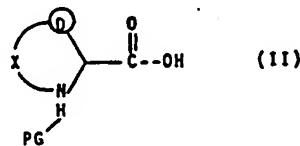
CW1-785グリコペプチド、アクチノイジン、アルダシン、アボバルシンM43A、B、C、D、A51568AおよびB、AM374、A477、OA7653、AAD-609グリコペプチド(同時係属欧州特許出願第218416号)およびその化学的誘導体が挙げられる。

化学的誘導体は、例えば、アグリコンおよびブサイドアグリコンのような加水分解生成物および米国特許第4497802号(N-アシルグリコペプチド)、米国特許第4552701号[デスパンコサミルおよびデス-(パンコサミニル-O-グルコシル)-グリコペプチド]に記載されているような合成誘導体または同時係属欧州特許出願第87311421.9号に記載されているようなグリコシル化誘導体を包含する。

式(I)の化合物の好ましい下位群は、Xがアルダシンアグリコン、アルダシンマンノシルアグリコン、アルダシンA、AAJ-271-C、およびAAJ-271C₂であり、かつ、RがNH₂、NH(CH₂)₂OH、NH(CH₂)₂NH₂、NH(CH₂)₂、

-271C₂ジアミド、アルダシンA-ジヒドログリドである。

もう一つの態様において、本発明は、適当な縮合剤の存在下に式(II):



[式中、XおよびOは前記と同意義およびPGは窒素保護基を意味する]

で示される抗生物質と式: NH₂(CH₂)_nY₂ (nおよびY₂は前記と同意義)のアミンを反応し、ついで、該窒素保護基を除去し、所望により、その医薬上許容される塩を形成することを特徴とする式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩の製造法を提供するものである。

窒素保護基およびその導入および除去方法は当該分野にて知られている[例えば、ティー・ダブリュー・グリーン、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス、ジョン・ウ

CH₂), NHCH₂, NH(CH₂)₂N(CH₂)₂, NH(CH₂)₂NH₂またはNH₂NH₂である化合物である。

特に好ましくは、Xがアルダシンアグリコンの核部であり、かつ、RがNH(CH₂)₂NH₂、NH(CH₂)₂OH、NH(CH₂)₂N(CH₂)₂またはNH(CH₂)₂NHCH₂である化合物である。

式(I)の代表的化合物は、アルダシンアグリコン-(2-ヒドロキシエチルアミド)、アルダシンアグリコン-(2-アミノエチルアミド)、アルダシンアグリコン-(2-N,N-ジメチルアミノエチルアミド)、アルダシンアグリコン-(2-N-メチルアミノエチルアミド)、アルダシンマンノシルアグリコン-(2-アミノエチルアミド)、アルダシンマンノシルアグリコンアミド、アルダシンAジアミド、アルダシンA-ジ-(2-ヒドロキシエチルアミド)、アルダシンA-ジ-(2-アミノエチルアミド)、アルダシンアグリコンアミド、アルダシンアグリコン-(6-アミノヘキシルアミド)、AAJ-271C₂ジアミド、AAJ-

イレイ・アンド・サンズ、ニューヨーク(T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley and Sons, New York, 1981)。好適なPGは1-ブチルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、1-メチルシクロブチルオキシカルボニル、1-メチルシクロヘキシルオキシカルボニルまたはトリフルオロアセチルである。

好適な縮合剤は、式C₂CO₂R'(R'はメチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチル、イソブチルまたはシクロヘキシル)で示されるアルキルカルボノートを包含する。

好ましくは、本発明の化合物はつきの方法にて製造する。無水ジメチルホルムアミド(DMF)中の該グリコペプチドをジ-1-ブチルジカーボネートおよび当量のトリエチルアミン(TEA)にて1時間処理し、ついでDMFを減圧除去する。残渣をメタノールの存在下または非存在下に水酸化アンモニウムで処理して1-ブチルカーボネート開裂を行う。溶媒除去後、このN-保護グリコペ

ブチドを精製することなくつぎの工程に用いる。
窒素雰囲気下、該粗N-保護グリコペプチドの
無水DMF中溶液を-10~-15℃に冷却する
(ドライアイス/エチレングリコール浴)。N-メ
チルモルホリンおよびイソブチルクロロホーメ
トを加え、該混合物を20分間搅拌する。該アミ
ンをそのまままたは溶液状態にて加え、冷浴を除
去し、該混合物を反応が終了するまで室温にて搅拌
する。ある種のアルキルアミンを包含する反応
については、引き続き水酸化アンモニウムを加え
てイソブチルカーボネート開裂を促進する。溶媒
除去後、残渣を手短かにトリフルオロ酢酸(TFA
A)にて処理してi-ブチルカーボネート開裂を行
い、TFAを減圧除去する。

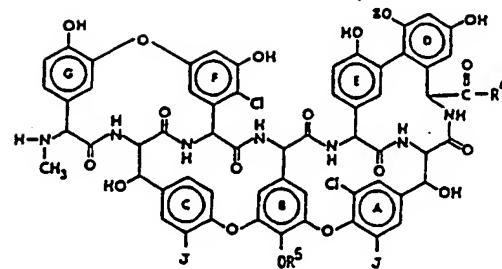
該粗生成物をリン酸ナトリウム水溶液(0.04
M、pH 7.0)中に懸濁し、水酸化アンモニウム
にてpHを8~8.5に調整して均質にする。通過
した溶液をアフィニティゲル-10-D-Ala-
D-Alaのカラムに付す。該カラム結合グリコペ
プチドをリン酸ナトリウム水溶液(0.04および

0.02M、pH 7.0、それぞれ1~5カラム容
量)、水(1~5カラム容量)にて洗浄し、該結合
物質を水酸化アンモニウム水溶液(0.1M)中5
0%アセトニトリルにて溶出し、濃縮する。

該アフィニティ単離物質をリン酸カリウム水溶
液(0.01M)中のアセトニトリルの等濃度系を
用い、スチールカラム中に充填したワットマンバ
ーティシルODS-3の半調製逆相HPLCに上
り精製する。類似のフラクションをプールし、5
~10%有機溶媒に希釈し、HP-20(ダイア
イオン)樹脂のカラムに付す。該カラム結合生成
物を50%水性アセトニトリルにて溶出する前に
5~10カラム容量の水で洗浄する。アセトニト
リルを減圧除去し、凍結乾燥にて水を除去する。

本発明の方法において出発物質として用いる好
ましい級化合物は、全てグリコペプチド抗生物質
の群の構成員である。AAD-216抗生物質は、
米国特許第4548974号に記載されている。
AAJ-271抗生物質は、同時保有欧州特許出
願第255256号に記載されている。

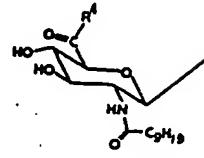
AAD-216およびAAJ-271抗生物質
およびそのカルボキサミド誘導体の構造を式2a
~2bに示す。



化合物

2a アルダシンアグリコン
 2b アルダシンマンノシルアグリコン
 2c アルダシンアグリコニアミド
 2d アルダシンアグリコン-(2-ヒドロキシエチルアミド)
 2e アルダシンアグリコン-(2-アミノエチルアミド)
 2f アルダシンアグリコン-(2-ヒメチルアミノエチルアミド)
 2g アルダシンアグリコン-(2-ヒミジメチルアミノエチルアミド)
 2h アルダシンアグリコン-(6-アミノヘキシルアミド)
 2i アルダシン

	Z	J	R ^a	R ^b
2a	H	Cl	OH	H
2b	D-マンノース	Cl	OH	H
2c	H	Cl	NH ₂	R
2d	H	Cl	NH(CH ₂) ₂ OH	H
2e	H	Cl	NH(CH ₂) ₂ NH ₂	H
2f	H	Cl	NH(CH ₂) ₂ NHCH ₃	R
2g	H	Cl	NH(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	H
2h	H	Cl	NH(CH ₂) ₂ NH ₂	H
2i	D-マンノース	Cl	OH	



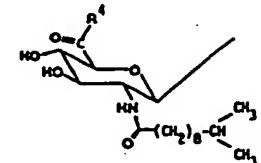
2j アルダシンAジアミド
 2k アルダシンAジヒドロジド
 2l アルダシンA-ジ-(2-ヒドロキシエチルアミド)
 2m アルダシンA-ジ-(2-アミノエチルアミド)

	D-マンノース	Cl	R ^a	R ^b
2j	D-マンノース	Cl	NH ₂	"
2k	D-マンノース	Cl	NHNH ₂	"
2l	D-マンノース	Cl	NH(CH ₂) ₂ OH	"
2m	D-マンノース	Cl	NH(CH ₂) ₂ NH ₂	"

化合物

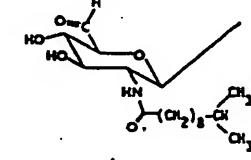
2n アルダシンマンノシルアグリコンアミド
 2o アルダシンマンノシルアグリコン-(1-アミノエチルアミド)
 2p AJJ-271 C₁

	Z	J	R ^a	R ^b
2n	D-マンノース	Cl	NH ₂	H
2o	D-マンノース	Cl	NH(CH ₂) ₂ NH ₂	H
2p	D-マンノース	H	OH	



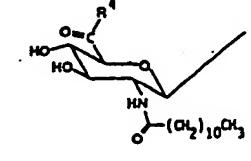
2q AJJ-271 C₁ジアミド

	D-マンノース	H	R ^a
2q	D-マンノース	H	NH ₂



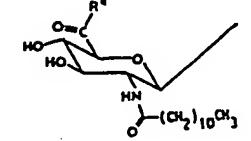
2r AJJ-271 C₂

	D-マンノース	H	OH
2r	D-マンノース	H	OH



2s AJJ-271 C₂ジアミド

	D-マンノース	H	R ^a
2s	D-マンノース	H	NH ₂



本発明の抗生物質は、公知の方法により医薬上許容される塩に変換できる。そのような塩は、強いたるは過度な強さの有機または無機酸にて形成される。例えば、該抗生物質をエタノールのような水混和性溶媒中でそのような酸と反応させ、過剰のエチルエーテルもしくはクロロホルムなどを用い沈殿により該塩を単離するか、直接または該溶媒を除去することにより前記の塩を分離する。本発明に包含される塩の例としては、酢酸、シウウ酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、トルエンスルホン酸塩、リン酸塩および硝酸塩が挙げられる。

本発明の抗生物質およびその塩は、全てグラム陽性菌に対して *in vitro* および *in vivo* 活性検定にて抗菌活性を示し、それゆえ、例えば、スタフィロコッカス (*Staphylococcus*) (ペータ・ラクタム耐性株を含む)、ストレプトコッカス (*Streptococcus*) およびクロストリジウム (

Clostridium) によるヒトまたは動物の感染を予防または治療するのに用いることができる。

標準マイクロタイマー検定の代表的な結果を、抗生物質の最小阻止濃度 (mg/ml) としてつきの第1表に示す。

第1表において、試験微生物 1~5 は、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) の異なる株であり、6、8、11、13 および 14 は、スタフィロコッカス・エピデルミディス (*Staphylococcus epidermidis*) の異なる株であり、7 はスタフィロコッカス・ヘモリティスカス (*Staphylococcus haemolyticus*) であり、9 および 10 はストレプトコッカス・フェカリス (*Streptococcus faecalis*) の異なる株であり、12 はスタフィロコッカス・サブロフィティカス (*Staphylococcus saprophyticus*) である。

第1表

試験微生物

化合物	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2c	0.2	0.2	0.4	0.4	0.2	0.4	0.8	0.4	0.2	0.4	0.4	0.2	0.4	0.2
2d	0.05	0.05	0.05	0.2	0.2	0.4	0.8	-	0.2	-	0.8	0.4	0.2	0.4
2e	0.05	0.05	0.05	0.2	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.1	0.05	0.05	0.05
2g	0.2	0.1	0.2	0.4	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.05	0.05
2f	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.1
2h	0.1	0.1	0.4	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	-
2n	0.2	0.8	0.1	3.1	0.4	1.6	1.6	-	0.2	-	6.3	1.6	1.6	1.6
2o	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	1.6	0.8	0.2	0.2	0.8	0.4	0.1	-
2j	0.8	1.6	0.8	3.1	1.6	6.3	3.1	6.3	0.2	0.1	6.3	3.1	3.1	0.8
2k	3.1	3.1	1.6	6.3	3.1	12.5	12.5	12.5	0.4	0.1	12.5	6.3	3.1	3.1
2l	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	1.6	0.8	0.4	0.1	0.1	0.8	0.8	0.2	-
2a	0.1	0.1	0.1	0.8	0.4	1.6	0.8	0.1	0.1	0.1	0.8	0.4	0.2	-
2q	0.8	1.6	0.8	>1.6	1.6	12.5	3.1	6.3	0.2	0.2	12.5	12.5	3.1	3.1
2s	50	-	-	25	25	50	12.5	50	3.1	6.3	-	-	-	-
パンコマイシン	3.1	1.6	1.6	>3.1	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
2a	0.8	0.8	0.4	0.4	0.8	0.8	6.3	3.1	0.8	0.8	1.6	1.6	1.8	0.8
2b	1.6	1.6	0.8	>1.6	1.6	12.5	25	6.3	0.8	0.8	25	3.1	6.3	-
2i	6.3	3.1	0.8	>6.3	3.1	50	25	25	0.8	0.8	25	12.5	6.3	5.1
2p	0.4	0.4	0.2	0.8	0.4	6.3	6.3	25	6.3	6.3	25	1.6	6.3	6.3
2r	0.8	0.8	0.2	1.6	0.8	25	12.5	12.5	0.2	0.2	25	1.6	6.3	3.1

本発明は、前記抗生物質化合物の少なくとも1種および医薬上許容される担体を含有する医薬組成物を本発明の範囲内に包含する。該組成物は、また、他の活性抗菌薬剤を含有してもよく、または本発明の化合物の混合物でありうる。該組成物は問題とする投与経路に適したいずれの医薬形態に製造してもよい。そのような組成物の例には、錠剤、カプセル、丸剤、粉末および顆粒剤のような経口投与用固体組成物；溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤のような経口投与用液体組成物；滅菌溶液、懸濁液またはエマルジョンのような非経口投与用調製物；およびゲル、クリーム、軟膏または膏薬のような局部投与用調製物がある。

本発明の化合物を含有する有効な注射用組成物は、懸濁液または溶液形態のいずれかでありうる。好適な処方の調製において、明らかなように、通常、酸付加塩の水溶解度は遊離塩基のそれよりも大きい。同様に、該塩基は中性または塩基性溶液よりも希酸または酸性溶液により溶解する。

溶液形態において、該化合物は医薬上許容され

ナフタレンスルホネート、アルキルベンゼンスルホネートおよびポリオキシエチレンソネビタンエンテルは有用な懸濁剤である。

液体懸濁媒体の親水性、密度および表面張力に影響を及ぼす多くの物質は、それぞれの場合に注射用懸濁液を調製する補助的役割を果たしうる。例えば、シリコン消泡剤、ソルビトールおよび甘草は有用な懸濁剤でありうる。

抗菌剤として用いるには、該組成物は該活性成分の濃度が治療する特定の微生物に対する最小阻止濃度より高くなるように投与する。本発明の抗生物質化合物は、ヒトを含む動物のグラム陽性病原体微生物による感染の予防および治療に有効である。70kgのヒトに対する筋肉内注射によるような代表的非経口投与は、1日につき約100～約2000mg、好ましくは、約500～約1000mgであるが、当然、最適投与量は、該細菌感染の種類および重複度、該動物の年令および体重および投与経路のような因子による。最適投与量は、標準方法の使用により容易に決定できる。1日1

るビヒクルに溶解する。そのようなビヒクルは、適当な溶媒、要すれば、ベンジルアルコールの上うな防腐剤および緩衝液からなる。有用な溶媒は、例えば、水および水性アルコール、グリコールおよび炭酸ジエチルのような炭酸エチルを包含する。そのような水性溶液は、通常、わずか50容積%の該有機溶媒しか含有しない。

注射用懸濁液組成物は、ビヒクルとしてのアジュバントを含有するかまたは含有しない液体懸濁媒体を必要とする。該懸濁媒体は、例えば、水性ポリビニルピロリドン、植物油または高精型鉱油のような不活性油または水性カルボキシメチルセルロースでありうる。

適当な医薬上許容されるアジュバントは、該化合物を懸濁組成物中に懸濁しておくために必要でありうる。該アジュバントは、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチンおよびアルギメントのうちから選択しうる。多くの界面活性剤も懸濁剤として有用である。レシチン、アルキルフェノールポリエチレンオキシド付加物、

回投与するのが好ましいが、1日2回または3回の投与も可能である。

本発明のある種の抗生物質は、また、動物成長促進剤および動物飼料利用効率増強剤としての活性を有することが示された。飼料利用効率および成長促進を増大させるためには、本出願の化合物を全飼料1t当り約1～約200gの量にて適当な飼料にて経口投与する。反芻動物の乳生産を増大させるためには、1日体重1kg当り約0.1～約1.0gの量を経口投与する。

本発明の動物飼料組成物は、食肉用および乳生産用動物の成長速度および飼料効率を向上させるのに有効であるが、該動物が飼料の消化を損なわない程度に毒性または有害性のない式(1)の抗生物質、およびその塩またはその混合物のうちから選択された活性成分の一定量を補足した該動物の通常の飼料配合物からなることを特徴とする。明らかなように、該活性成分の量は、該成分のコスト、動物の種および大きさ、選択された該抗生物質の相対活性または基礎飼料として用いられる飼

料配合物の種類のような因子により変化する。

ブタおよび家禽に対する代表的飼料配合物を以下に示す。

体重18~45kgの成長したブタに対するブタ配合物は、つぎの处方を用いて調製する：

コーン、粉砕物	78.15%
大豆油ミール(44%)	17.0%
肉片(50%)	3.0%
オイスター・シェルフレーバー	0.4%
ボーンミール	0.5%
酸化亜鉛	0.1%
ビタミンA、B、B ₁₂ およびDサブリメント	適宜
プロイラー用ニワトリ配合物	つぎの处方を用いて調製する。
イエロー・コーンミール	67.35%
大豆油ミール	24.00%
メンヘーデン魚粉	6.00%
蒸気処理したボーン・ミール	1.00%
粉砕した石灰石	1.00%

日当り13~130gの飼料を食し、シチメンチョウはその2倍の量を食す。飼料の概算摂取量は、食肉用動物の体重および年齢による。

式(1)の抗生物質またはその混合物の中から選択された活性成分をそのような飼料配合物と均一に混合して補足飼料を得、ついで、それを最もしばしばには、慣例に従い自由に摂食させる。これを行うのに都合よくは、所望により、駆虫剤、医療用または抗生物質、たとえば、バージニアマイシンまたはオキシテトラサイクリンのような公知の他のサブリメントと組合せるか組合せない本発明の補足成長促進剤のプレミックスは、处方者または飼料を与える者に販売する製造業者によって調製される。該プレミックス中の式(1)の抗生物質またはその混合物の中から選択された該活性成分の濃度は、通常、5~75重量%または完成飼料配合物の濃度より100~2000倍高い濃度である。該プレミックス形態は、液体または固体であってよい。プレミックススピヒカルは、コーン油、鶴油、精肉油、精脂またはディステイラーズ・ソルブル

ヨウ化物塩	0.34%
25%塩化コリン	0.13%
ビタミンB ₁₂	0.10%
硫酸マンガン	0.02%
ビタミンミックス	0.06%

離乳期から肥育して仕上げる時期に至るブタの飼料は、補足したものであってよい。ブタは、1日当り約1kgの飼料(11kgのブタについて)から1日当り4kgの飼料(68kgのブタについて)を食する。大部分の飼料は、豆科植物サイレージ、小豆ふすま、オート麦、大麦、精麦またはタンパク質サブリメントを補足したコーンベースからなる。

家禽飼料は、スターー飼料、プロイラー飼料および産卵用飼料からなる。該飼料は、通常、粉砕コーン、コーンミールまたは大豆ミールをベースとする。プロイラー飼料は、しばしば、添加防腐、タンパク質、およびビタミンなどの高エネルギーサブリメントを含有している。シチメンチョウ飼料は同様であるが、成長開始用飼料および成長用飼料のみからなる。ニワトリまたはキジは1

であり、液体プレミックス調製物を形成する。ショ糖、乳糖、コーンミール、粉砕コーン、小麦粉、炭酸カルシウムまたは大豆ミールが、通常、固体プレミックス調製物用ベースとして用いられる。ついで、該プレミックス組成物を、目的動物に与える飼料全体と均一に混合する。そのようなプレミックス組成物は、本明細書にて用いられているような「飼料組成物」なる語に包含される。

完成飼料中の式(1)の抗生物質またはその混合物の中から選択された該活性成分の濃度は、例えば、全飼料100万部当り重量で活性成分約1~1000部(ppm)またはトン(メートル法の)当り約2~115gの範囲から選択される非毒性かつ活性な量である。好都合には、活性成分の非毒性量は、10~50ppmの範囲から選択される。

本発明の方法は、式(1)の抗生物質の中から選択された活性成分の非毒性かつ成長促進有効量を食肉用または乳生産用単胃または反芻動物、特に肉牛および乳牛、ヒツジ、ブタおよび家禽に摂食させることを特徴とする。その消化管が、また、

盲腸または盲腸様器官での脱酵を特徴とする他の単胃動物としては、ウサギおよびウマが挙げられる。

前記の前足飼料配合物は、公知の方法により該動物に供与される。牧場、圃地または飼育小屋にて自由に紙食させるのが、該動物の成長および乳生産速度を増加させ、該操作の飼料効率を増加させるのに最も好都合である。

実施例

つぎに実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はそれらに限定されるものではない。

実施例1

N-t-Bocアルダシンアグリコンの調製

無水ジメチルホルムアミド(DMF)20mL中のアルダシンアグリコン800mg(616μモル)をジ-t-ブチルジカルボネート570μL(2.47nモル、4eq)およびトリエチルアミン(TEA)345μL(2.47nモル、4eq)で1時間処理した。ついでDMFを減圧除去した。残渣をメタノール

ウム、pH 7.0中に懸濁した。水酸化アンモニアムにてpHを8~8.5に調整して均一にした。過剰溶液を10-D-Ala-D-Alaアフィニカルゲルのカラムに付し、0.04Mおよび0.02Mリン酸ナトリウム(pH 7.0)および水にて洗浄し、ついで水酸化アンモニアム水溶液(0.1M)中50%アセトニトリルにて溶出し、濃縮した。

該アフィニティ単離物質を、等濃度系のリン酸カリウム水溶液(0.01M)中アセトニトリルを用いてスチールカラム中に充填したワットマンパテティシル[®]ODS-3上半製逆相HPLCにより精製した。類似のフラクションをプールし、5~10%有機溶媒に希釈し、マグナム20カラム上に付した。該カラム結合生成物を1分当たり25mLの0.01MKH₂PO₄(pH 3.2)中20%アセトニトリルにて溶出した。アセトニトリルを減圧除去し、水を凍結乾燥で除去して19mg(収率24%)のアルダシンアグリコン(2-アミノエチルアミド)を得た。

HPLCは、一塩基性リン酸カリウム(0.01

7.5mL)の存在下7.5N水酸化アンモニアム7.5mLで3時間処理してt-ブチルカルボネート開裂を行った。溶媒除去後、該N-t-Boc-アルダシンアグリコンを精製することなくつぎの工程に用いた。

実施例2

アルダシンアグリコン-(2-アミノエチルアミド)の調製

窒素雰囲気下、粗N-t-Boc-アルダシンアグリコン81mg(58μモル)の無水DMF 3mL中溶液を-10°C~-15°Cに冷却した(ドライアイス/エチレングリコール浴)。イソブチルクロロホーメート300μL(2.7μモル、4.7eq)を加え、該混合物を20分間搅拌した。エチレンジアミン3.5mL(52ミリモル)を加え、冷却浴を除去し、該混合物を室温で2時間搅拌した。溶媒除去後、残渣をトリフルオロ酢酸(TFA)5mLにて15分間処理してt-ブチルカルボメート開裂を行い、TFAを減圧除去した。

粗生成物を250mLの0.04Mリン酸ナトリ

M、pH 3.2)中でアセトニトリルの線型濃度勾配法を用い、1.5mL/分の流速、220nmの分光光度計検出によりベックマン345二元液体クロマトグラフィーにて行った。該カラムは、ブランンリー・スフェリ(Spheri)-5RP18カラム(1.6×30mm、5mm)を有するアルテックス・ウルトラスフィア-ODS(4.6×150mm)であった。線型濃度勾配法は、8分間に亘り14~37%のアセトニトリルとした。

マススペクトルデータは、シェウ酸含有モノチオールグリセロールのマトリックスの標準PAB源を有するVG ZAB-1F-HF質量分析計を用いて得た。

実施例3~15

実質的に実施例1および2の両方の方法を用い、適当なグリコペプチドおよびアミン出発物質を用いることにより実施例3~15の化合物を得た。収率および分析結果を第2表に示す。

第2表

実施例番号	化合物	低分解能 FAB				pI
		収率	MS	MH ⁺	E ₁ %	
3	アルダシンアグリコンアミド	70%		1295	73	7.1
4	アルダシンアグリコン-(2-ヒドロキシエチルアミド)	99%		1339	67	7.1
5	アルダシンアグリコン-(2-β-メチルアミノエチルアミド)	30%		1352	70	7.7
6	アルダシンアグリコン-(2-β,β-ジメチルアミノエチルアミド)	48.5%		1366	72	7.7
7	アルダシンアグリコン-(6-アミノヘキシルアミド)	28%		1394	71	7.7
8	アルダシンAジアミド	32%		1785	43	7.2
9	アルダシンAジヒドラジド	20.5%		1815	49	7.0
10	アルダシンA-ジ-(2-ヒドロキシエチルアミド)	14%		1873	56	7.3
11	アルダシンA-ジ-(2-アミノエチルアミド)	38%		1871	51	8.4
12	アルダシンマンノシルアグリコンアミド	100%		1457	72	7.1
13	アルダシンマンノシルアグリコン(2-アミノエチルアミド)	75.3%		1500	64	7.8
14	AAJ-271 C ₁ ジアミド	33.7%		1729	52	7.3
15	AAJ-271 C ₂ ジアミド	47.8%		-	62	-